

Antoinette Cammann-Danielmeier

KARYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN DEN
ACINI DER GLANDULA SUBMANDIBULARIS DER ERWACHSENEN,
MÄNNLICHEN ALBINORATTE NACH EINMALIGER
INTRAPERITONEALER GABE VON GLIQUIDON (GLURENORM®)

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555410_0015

Aus dem Anatomischen Institut
der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof.Dr.med. H. Rollhäuser)

KARYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AN DEN ACINI DER
GLANDULA SUBMANDIBULARIS DER ERWACHSENEN, MÄNN-
LICHEN ALBINORATTE NACH EINMALIGER INTRAPERITO-
NEALER GABE VON GLIQUIDON (GLURENORM[®])

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde der
Fachbereiche 5 Vorklinische und Theoretische Medizin
und 6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Antoinette Cammann-Danielmeier geb. Cammann
aus Dorsten

1981

Dekan: Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Eichner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. K.H. Korfsmeier

Tag der Promotion: 9.3.1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Aus dem Anatomischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof.Dr.D. Eichner Korreferent: Prof.Dr. K.H. Korfsmeier

ZUSAMMENFASSUNG

Antoinette Cammann-Danielmeier

Karyometrische Untersuchungen an den Acini der Glandula Submandibularis der erwachsenen, männlichen Albinoratte nach einmaliger intraperitonealer Gabe von Gliquidon (Glurenorm[®])

Karyometrische Untersuchungen an den Endstücken der Glandula Submandibularis erwachsener, männlicher Albinoratten (Sprague-Dawley SPF) nach einmaliger intraperitonealer Gabe von Glurenorm[®] in therapeutischer Dosierung weisen innerhalb von 30 Minuten p.i. bis zu 4 Stunden p.i. hochsignifikante Zellkernvolumenvergrößerungen nach, deren Maximum bei 2 Stunden p.i. liegt. Ein zweites Maximum wird 16 Stunden p.i. beobachtet; 24 Stunden p.i. erreichen die Zellkernvolumina wieder die Ausgangswerte.

Aus den Untersuchungsergebnissen wird in Übereinstimmung mit Befunden an der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere derselben Tiere auf eine primäre direkte und eine sekundäre indirekte Wirkung des Sulfonylharnstoffes auf die Endstückzellen der Glandula Submandibularis geschlossen. Mitteilungen in der Literatur über Beziehungen der Glandula Submandibularis zum Kohlenhydratstoffwechsel erhalten durch die vorgelegten Ergebnisse einen neuen Aspekt.

Tag der Promotion: 9.3.1981

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methode	3
1. Tiermaterial und Gewinnung der Präparate	3
2. Versuchsanordnung	4
3. Methoden der Zellkernvermessung	6
4. Blutglucosekonzentration	6
5. Karyometrie	7
6. Glandula submandibularis	10
a. Glandula submandibularis der Ratte	10
b. Glandula submandibularis des Menschen	11
7. Gliquidon und Dimethylformamid (DMF)	14
8. Statistische Auswertung der Ergebnisse	16
III. Befunde	17
IV. Besprechung der Befunde	32
V. Zusammenfassung	41
VI. Literaturverzeichnis	42
VII. Danksagung	59
VIII. Lebenslauf	60

I. Einleitung

Seit dem Jahre 1955 ist es möglich, der heute häufigsten endokrinen Erkrankung, dem Diabetes mellitus, besonders in Form des sog. Altersdiabetes, eine wirkungsvolle und erfolgreiche orale Therapie entgegenzusetzen. Dabei spielen die Sulfonylharnstoffe die wichtigste Rolle, wobei ein Mitglied dieser Gruppe das heute meistverordnete Antidiabetikum ist (Tolbutamid D 860).

Mit ARDF 26, Gliquidon (Glurenorm[®]) (Hersteller Thomae, Biberach) befindet sich ein Pharmakon auf dem Markt, das den Vorteil besitzt, einen relativ großen Dosisspielraum zu haben. In Form seiner Metaboliten wird es nur zu 5 % renal ausgeschieden und wird daher auch vom nierengeschädigten Diabetiker vertragen.

Die Blutzuckererniedrigung als Folge einer vermehrten Insulinsekretion durch den betazytotropen Effekt von Glurenorm[®] ist bekannt. Daß Glurenorm[®] auch an anderen Geweben der Ratte zu faßbaren Veränderungen führt, konnte in vorausgegangenen Untersuchungen gezeigt werden (Börsting 1978, Seibel 1978, Zwingmann 1978).

In der nachfolgenden Arbeit soll geklärt werden, ob nach einmaliger Applikation von ARDF 26 im Zeitraum von 24 Stunden signifikante Unterschiede im Zellkernvolumen der Acini der Glandula submandibularis der erwachsenen, männlichen Albinoratte auftreten.

Auf histologische und funktionelle Ähnlichkeiten der harn- und speichelbildenden Organe wird in der Literatur hingewiesen (Pichotka 1967). Besonders bei der Ratte besteht eine Beziehung

zwischen den Speicheldrüsen und dem innersekretorischen System, was sich sekundär auch auf das Pankreas auswirken kann.

Morphologisch faßbare pathologische Veränderungen an den Speicheldrüsen gehören mit zum Bild der durch insuläre Insuffizienz hervorgerufenen Krankheiten.

Die Untersuchungsbefunde dieser Arbeit wurden mit Hilfe einer quantitativ-histologischen Methode, der Karyometrie, gewonnen.

II. Material und Methode

1. Tiermaterial und Gewinnung der Präparate

Als Versuchstiergruppe stand ein genetisch einheitliches Tiermaterial zur Verfügung. Es handelte sich um 74 erwachsene, männliche SPF Albinoratten, Typ Sprague-Dawley, aus der Versuchstierzucht Willi Gassner, Sulzfeld.

(SPF = specific-pathogen free)

Die Tiere wiesen ein Durchschnittsgewicht von 330 g (244 - 403 g) auf und lebten im Tierstall des Anatomischen Institutes in Drahtgitterkäfigen. Es stand ihnen das Standardfutter Altromin und Leitungswasser ad libitum zur Verfügung. Es herrschte im Käfigraum die konstante Temperatur von 27°C und ein konstanter Licht-Dunkel-Wechsel. Zusätzlicher Stress der Tiere wurde vermieden. Die Ratten wurden im Juli bzw. im August 1975 jeweils um ca. 9⁰⁰ Uhr zu jeweils 2 oder 3 Tieren getötet. Tageszeitliche Schwankungen wurden dadurch vermieden; denn Versuchstiere, an denen karyometrische Untersuchungen vorgenommen werden sollen, müssen in bezug auf die Todesstunde einheitlich sein (Kulenkampff 1960).

Die Ratten wurden im Ätherrausch mit Bouinscher Lösung fixiert, wobei je 60 ml Fixierungsflüssigkeit in den linken Ventrikel des Herzens injiziert wurde. Die herauspräparierten Kopfdrüsen wurden für 24 Stunden in Bouinscher Lösung nachfixiert, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und über Methylbenzoat in Paraplast eingebettet (Eulig und Mond 1953).

Die angefertigten Schnitte der Glandula submandibularis hatten eine Dicke von 10 µm und wurden mit PAS nach Hotchkiss und Hämatoxylin nach Meyer gefärbt (Hiller 1965).

Den Ratten wurde jeweils vor der Injektion von Glurenorm[®] sowie vor der Tötung Blut entnommen, so daß eine enzymatische Blutglucosekonzentrationsbestimmung zu diesen beiden Zeiten erfolgen konnte.

2. Versuchsanordnung

a) Einteilung der Versuchstiere

Die Tiere wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

Kontrolltiere 6

Versuchstiere 68

davon 20 mit Lösungsmittel DMF behandelt

(Dimethylformamid)

48 mit Gliquidon (ARDF 26) behandelt

in DMF-Lösung

Applikationsart: Intraperitoneale Injektion

Dosis: 0,1 mg Glurenorm[®]/100 g Körpergewicht

Bei der gewählten Injektionsart wird die Lösung des ARDF 26 im Lösungsmittel Dimethylformamid erforderlich und zwar 100mg in 50 ml DMF. Da durch DMF das Meßergebnis beeinflußt werden kann, wurden 20 Tiere nur mit dem Lösungsmittel behandelt, um die DMF-Wirkung selektiv zu erfassen.

Aufgrund von ungeeignetem Schnittmaterial standen für die Kontrolltiergruppe und für die 24 Stunden Gruppe nur 5 Tiere zur Verfügung.

Eine Übersicht über die Behandlung mit Einteilung der Ratten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Anzahl der Versuchstiere und Dauer des Versuches nach einmaliger Gabe von Glurenorm® in Dimethylformamid bzw. nach Dimethylformamid allein

Versuchsgruppe	n	t	ARDF 26
1	5	24 h	+
2	6	16 h	+
3	6	8 h	+
4	6	4 h	+
5	6	2 h	+
6	6	1 h	+
7	6	30 min	+
8	6	15 min	+

Versuchsgruppe	n	t	DMF
1	4	4 h	+
2	4	2 h	+
3	4	1 h	+
4	4	30 min	+
5	4	15 min	+
Kontrolle	5	-	-

n = Anzahl der Tiere

t = Zeiteinteilung entsprechend der Wirkungsdauer nach Applikation von Glurenorm®/DMF bzw. DMF allein

K = Kontrolle, unbehandelte Kontrolltiere

3. Methoden der Zellkernvermessung

Nach Hertwig (1931) ist es zulässig, die Kernvolumina gleichfixierter und gleichbehandelter Präparate zu vergleichen.

Die Messung der Zellkernvolumina erfolgte nach dem von Eichner (1963) vorgeschlagenen, rationalisierten Verfahren. Dabei wird eine Meßplatte, auf der sich die Achsenkreuze einer Anzahl repräsentativer Rotationsellipsoide befinden, in das Gesichtsfeld eines binokularen Mikroskopes der Firma Wild/Heerbrugg eingespiegelt. Nachdem man eine Kernmembran scharf eingestellt hat, bringt man diese mit den vier Endpunkten eines Achsenkreuzes zur Deckung. Die im Achsenmittelpunkt notierte Zahl wird mit einem Leukodiff-Zählgerät registriert. Die notierte Zahl entspricht dem logarithmischen Wert des zugehörigen Kernvolumens (Klasseneinteilung nach Inke, Palkovits, Gyarfás 1958).

Die Endvergrößerung betrug 2500 x. Eine vorausgehende Eichung ist Voraussetzung für die Erzielung verwertbarer Ergebnisse. Bei jedem Tier wurden 250 Kerne vermessen, insgesamt 18 000 Zellkerne.

Zellkerne, die Randunschärfen und starke Exzentrität aufwiesen, wurden, da sie Fehlerquellen darstellen, nicht vermessen (Meriam 1955, Hiller 1965). Außerdem wurden nur Schnitte verwendet, die nahezu zentral durch die entsprechenden Speicheldrüsenabschnitte gingen.

4. Blutglucosekonzentration

Bei der enzymatischen Blutglucosekonzentrationsbestimmung (Hexokinase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase) wurden 3 Probeanalysen durchgeführt und der daraus errechnete Mittelwert als endgültiger Meßwert genommen.

5. Karyometrie

Mit der Karyometrie ist uns ein Meßverfahren an die Hand gegeben, mit dem es relativ einfach gelingt, etwas über den jeweiligen Aktivitätsgrad der Zelle zur Zeit der Fixierung zu erfahren. Mit Hilfe der Karyometrie ist es möglich, die Wirkung körpereigener und körperfremder Stoffe auf Organe und Organeffekte zu untersuchen.

Es wird Zellkerngröße mit Zellaktivität in Zusammenhang gesetzt und untersucht, ob sich das Zellkernvolumen unter gewissen Bedingungen und Einflüssen ändert. Es wird sowohl eine Volumenzunahme mit einer Aktivitätszunahme als auch eine Verkleinerung des Kernvolumens mit einer Aktivitätsabnahme korreliert (Jerusalem 1961).

Hodge (1892) erkannte schon zum Ende des 19. Jahrhunderts, daß die Kernschwellung als Zeichen der Zellaktivierung zu sehen war.

Hertwig (1903) postulierte die Regel von der konstanten Kern-Plasma-Relation, die Heidenhain (1912) dahingehend vervollständigte, daß sich bei der Zellteilung sowohl die Masse des Kerns als auch die des Zytoplasmas verdoppelt.

Jacobi (1931) konnte mittels der variationsstatistischen Methodik die Heidenhainsche Wachstumsformel bestätigen. Er zeigte, daß im menschlichen Organismus die verschiedenen Zellklassen ein und desselben Organs in gesetzmäßig geregelten Proportionen zueinander stehen.

Untersuchungen von Clara (1933), Casperson und Holmgren (1934/35) und Bucher (1958) bestätigen diese Theorie und

interpretieren Zellkernvolumenänderungen im Sinne Jacobis als eine Zunahme genetisch fixierten chromosomalen Materials in ihren Untersuchungen. 1935 konnten Caspersen und Holmgren an Leberzellen die Änderungen des Kernvolumens in Zusammenhang bringen mit einer Änderung der Aktivität der Zellen. Sie wiesen nach, daß bei den tagesrhythmischen Schwankungen des Leberglykogengehaltes das Kernvolumen diesem folgt.

Erst Benninghoff (1950) verhalf dieser Theorie mit seiner Interpretation vom "funktionellen Kernödem" zum entscheidenden Durchbruch. Seine Theorie von einer reinen Flüssigkeitsverschiebung zwischen Kern und Zytoplasma wurde hingegen korrigiert. Änderungen in den Volumina wurden durch neuere Forschungen auf eine Zu- bzw. Abnahme des Protein- und DNA-Gehaltes der Kerne zurückgeführt. Eichner und Edström (1960) wiesen bei quantitativen und qualitativen RNA-Untersuchungen an den Ganglienzellen des Nucleus Supraopticus und Paraventricularis der Ratte eine Verdoppelung des RNA-Gehaltes nach Darreichung von kochsalzhaltigem Trinkwasser nach.

Man geht davon aus, daß nur jene Aktivierung der Zelle zu einer Kernschwellung führt, die mit einer Erhöhung der Proteinsynthese verbunden ist (Scheller et al. 1972). Eine Volumenzunahme durch DNA-Neubildung wurde von anderen Autoren ausgeschlossen (Arold und Sandritter 1967).

Eulig und Mond (1953) empfehlen als für die Kernvolumenmessung am besten geeignet die Fixierungsmittel Bouin und Zenker mit Methylbenzoat-Benzol als Intermedium.

Der Forderung nach genetisch einwandfreiem Tiermaterial sowie dessen versuchsgerechter Haltung ist Folge zu leisten (Eichner 1953, Kulenkampff und Kolb 1960). Daß Entwicklung, Alter, Fütterung, Geschlecht, Tagesrhythmus, Außentemperatur und Art

der Gefangenschaft einen Einfluß auf das Kernvolumen haben, wurde von einer Reihe von Autoren bestätigt (Hertwig 1931, Jacobi 1931, Sauser 1936, Krantz 1951, Scheller, Rother, Walther 1972).

Palkovits und Fischer (1963) fanden, daß bei den Messungen ovaler Kerne ihre räumliche Anordnung, ihre Exzentrizität und die sich aus strukturellen Verhältnissen ergebenden funktionellen Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden müssen.

Puff (1952) und Eichner (1963) fanden, daß am häufigsten ovale Kerne im Organismus vorkommen, deren Volumen sich mit Hilfe der Inhaltsformel für das Rotationsellipsoid berechnen läßt. Kugelkalotten sind für die Messung ungeeignet.

Eine Berechnung von stark unregelmäßigen, exzentrischen Kernen kann weder mit der Linearmethode noch mit der oben genannten Formel geschehen.

Möricke (1953) gibt in seinen Untersuchungen den beiden letzten Methoden in Geweben, "welche zahlreiche Kerne besitzen, die sich als um ihren langen Durchmesser rotierende Ellipsoide ansehen lassen und deren Rotationsachsen in den verschiedenen Richtungen des Raumes stehen", den Vorzug.

Meine Arbeit stützt sich ganz auf das von Eichner (1963) entwickelte Meßverfahren zur "Rationalisierung der Vermessung und Registrierung von Zellkernen", dem für die meisten Zellkerne, die der Ellipsoidgestalt entsprechen, eine ausreichend große Annäherung an den Realwert zukommt.

6. Glandula submandibularis

a) Glandula submandibularis der Ratte

Die beiden Glandulae submandibulares sind die auffälligsten Strukturen der ventralen Cervikalregion der Ratte (Greene 1963).

Ihnen angelagert, wie eine akzessorische Drüse erscheinend, liegt die Glandula sublingualis. Die Glandula submandibularis ist nach der Glandula parotis die volumen- und gewichtsmäßig zweitgrößte Speicheldrüse. Es findet sich bei der serösen Drüse eine exkretorische Gangverbindung zur Mundhöhle. Die Drüsen der männlichen Tiere sind größer als die der weiblichen, aber bei beiden Geschlechtern gut vaskularisiert.

Die Speicheldrüsen der Ratten sind tuboalveoläre Drüsen, die durch bindegewebige Septen unterteilt sind. Die Drüsenzellen der Glandula submandibularis sind größer als die der Glandula parotis, eine Kapsel aus fibrösem Gewebe umgibt die einzelnen Lobuli. Hier finden sich die interlobulären Gänge, Blut- und Lymphgefäße sowie Muskelfasern. Es sind pyramidenförmige seröse Endstückzellen, die mit basophilen Granula und Vakuolen aufweisendem Cytoplasma imponieren. Bei männlichen Tieren sind die basalständigen Zellkerne auffallend, während bei weiblichen Tieren diese mehr zentral lokalisiert sind.

Korrelationen zwischen den Speicheldrüsen und den Sexualorganen sind bei den Nagetieren am eindeutigsten feststellbar. Die Entfernung der Speicheldrüsen, insbesondere der Glandula submandibularis, bewirkt bei Ratten eine Atrophie der Hoden (Nose 1940).

Eine so enge gegenseitige Beziehung ist beim Menschen nicht festzustellen.

Die Submandibulardrüsen der Nagetiere sind wesentlich größer als ihre Parotiden, während beim Menschen gerade das umgekehrte Verhältnis besteht. Hier ist eine Beziehung zwischen der Parotis und dem Pankreas schon näherliegend.

Es kann gesagt werden, daß vor allem bei Ratte und Maus eine besondere Beziehung der Speicheldrüsen zu anderen innersekretorischen Drüsen besteht, insbesondere der Hypophyse, was sich sekundär auf Geschlechtsorgane, Thyroidea und Pankreas auswirkt. Beim Menschen sind die Verhältnisse weniger klar.

b) Glandula submandibularis des Menschen

Neben der rein serösen Parotis und der überwiegend mukös sezernierenden Glandula sublingualis ist die Glandula submandibularis eine überwiegend seröse Drüse, wobei der Ausdruck seröse Sekretion, der als Sammelbegriff verschiedene histochemische und chemische Charaktere einschließt, vor allem die Absonderung eines dünnfließenden, eiweißhaltigen und polysaccharidarmen Sekrets bedeutet.

Die Drüsenzellen der serösen Endstücke haben Kegelform und kugelige, gut sichtbare Zellkerne. Spalträume der Lichtung werden Sekretkapillaren genannt.

Die mukösen Lichtungen sind größer, die Zellen breiter mit basal abgeplatteten Kernen (Wallraff 1972). In den gemischten Schleimdrüsen, zu denen auch die Glandula submandibularis gehört, finden wir die sog. Ebnerschen Halbmonde, wo seröse Zellen als Kappen mukösen Endstücken aufsitzen. Platte, verästelte, kontraktile Myoepithelzellen können die Endstücke auspressen und sorgen, unterstützt durch umgebende Skelettmuskulatur, für die Speichelabgabe.

In den Schaltstücken, Sekretrohren und dem Ausführungsgang wird der Primärspeichel modifiziert (Bargmann 1964). Den Schaltstücken, die einschichtiges plattes Epithel auskleidet, wird ebenfalls sekretorische Fähigkeit zugeschrieben. Die darauffolgenden Streifenstücke, die in der Glandula submandibularis leicht zu finden sind, haben ihre Bezeichnung von der Anordnung der basal liegenden Mitochondrien, die das optische Bild der Streifung verursachen.

Die Speicheldrüsen gehen in die im interlobulären Bindegewebe der Drüse verlaufenden Ausführungsgänge über, die endlich in den Hauptausführungsgang münden.

Die Speicheldrüsen werden vegetativ stimuliert. Bei parasympathischer Reizung (Chorda tympani) wird dünnflüssiger, wasserreicher Speichel produziert, wobei die auftretende Vasodilatation durch freigesetztes Bradykinin ausgelöst wird (Hilton und Lewis 1954).

Sympathische Reizung bewirkt an der menschlichen Submandibulardrüse eine geringe Steigerung der Produktion (Bargmann 1964).

Der Ruhespeichel, "der als Folge der andauernden Potentialschwankung, wohl zentralen Ursprungs, beim Menschen fast fortwährend fließt, ist ein konzentriertes, eiweißhaltiges Sekret" (Rauch 1959). Die Ionenkonzentration des Speichels, die stark von der des Plasmas abweicht, nähert sich dieser hingegen mit zunehmender Sekretionsstärke (Pichotka 1967). Die Sekretion des stimulierten Speichels wird durch mannigfaltige Ursachen ausgelöst, wobei das Perzeptionsfeld Mund das wichtigste ist. Gustatorische Reize und Kaubewegungen stellen ein kräftiges Stimulans dar (Rauch 1959). Kortikale Regulationen kommen in Form von konditionierten Reflexen bei Angst und Stress usw. vor.

Die Speicheldrüsen sind im Rahmen ihrer Aufgaben befähigt, Salze zur Herstellung physiologischer, isotonischer Verhältnisse in den Digestivtrakt abzugeben (Prader et al. 1956).

Durch den Gehalt des Gesamtspeichels an Leukozyten, retikulären endothelialen Zellen des lymphatischen Systems sowie an Bakteriophagen hat der Speichel auch antiinfektiöse Abwehrfunktion (Cowdry 1957).

Brabant (1941) zeigte, daß im Speichel Medikamente, selbst wenn sie in kolloidaler Form aufgenommen wurden, ausgeschieden werden.

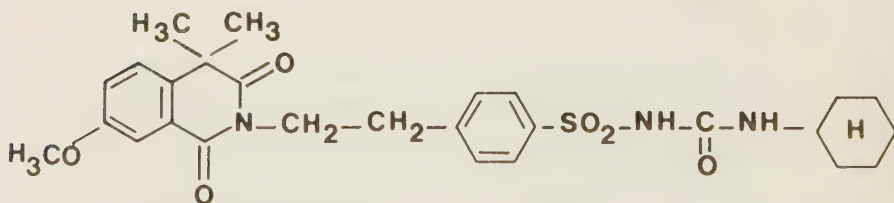
Insuläre Insuffizienz kann zu relativ häufigen diabetogenen Sialosen führen, wobei zumeist die Parotiden aber auch die Submandibulardrüse betroffen sein können (Lyon 1956).

Eine interessante Theorie zur Pathogenese dieser Erkrankung lieferte Nagaswa (1950), der ein selektives Speicherungsvermögen der Speicheldrüsen für Insulin annimmt, so daß bei Dysregulationen des Zuckerstoffwechsels sich dieses lokalisierte Depot auswirken kann. Rauch (1959) berichtet über zuckersenkende Wirkung nach intraperitonealer Speichelinjektion.

Utimura (1928) hingegen wies nach Speicheldrüsentotal-
exstirpationen eine deutliche Blutzuckersenkung, eine Vergrößerung der Langerhansschen Inseln und eine Anreicherung des Glykogens in der Leber nach und folgerte daraus, daß von den Speicheldrüsen ein pankreotroper Stoff ausgeschieden wird, der eine Hemmung hervorruft.

7. Gliquidon und DMF

Glurenorm[®] wirkt, wie alle oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp, betazytotrop, d.h., nur bei erhaltener Fähigkeit der Betazellen des Pankreas kommt es zur Insulinausschüttung. Es gehört zu den Substanzen der sog. zweiten Generation der Sulfonylharnstoffe, die schon im Milligrammbereich wirksam werden. Diese Milligrammpräparate führen seltener zu Nebenwirkungen und gestatten eine Differentialtherapie bei gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen (Schöffling 1976).



1-Cyclohexyl-3 (p-(2-, (3,4 dihydro-7-methoxy-, 4,4 dimethyl-, 1-3 dioxo-2 (1H)-isochinoly) äthyl) phenyl) sulfonyl) harnstoff
MG: 527,6

Das weiß-gelbliche Pulver ist in Wasser unlöslich, leicht löslich dagegen in Chloroform und Dimethylformamid. Der blutzuckersenkende Effekt setzt nach der guten und raschen Resorption aus dem Verdauungstrakt schon in geringer Dosierung ein und ist durch seine zeitliche Begrenzung gut beeinflussbar.

Eine Kumulation des Pharmakons sowie eine Veränderung der Harnzusammensetzung ist nicht nachweisbar (Harnvolumen, Na,

K-Cl Konzentration, Osmolarität und Wasserstoffionenkonzentration). Letzteres gilt für den Diabetiker mit und ohne Niereninsuffizienz.

Da der Abbau vom unspezifischen Enzymsystem der Leber geleistet wird, ist auch eine geschädigte Leber zu dieser Abbauleistung des ARDF 26 fähig. Dieser Tatsache kommt besondere Bedeutung zu, da nicht nur Lebererkrankungen die Glucosetoleranz herabsetzen, sondern der Diabetes mellitus häufig mit Folgeerkrankungen der Leber, wie Fettleber und Leberzirrhose, vergesellschaftet ist. Aber selbst eine geschädigte Leber ist in der Lage, Gliquidon zu eliminieren. Während der Therapie unternommene Leberfunktionsproben zeigten keine Verschlechterung des Bildes. Im Gegenteil "die Entgiftungsleistung der Leber, gemessen am Blutammoniakspiegel, stieg an, und die Aktivität der hoch leberempfindlichen Glutamatdehydrogenase nahm im Mittel signifikant ab" (Müting 1975).

Dimethylformamid ist aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften ein gutes Lösungsmittel und wird von der pharmazeutischen Industrie als Lösungsvermittler für eine Reihe von Präparaten wie Antibiotika, Vitamine, Nebennierenhormone etc. angewendet. Eine resorptionsbeschleunigende Wirkung wird diesem Stoff ebenfalls zugeschrieben. Eine dosisabhängige Erhöhung der Blutglucosewerte ist für Dimethylformamid bekannt. Da bei den hier untersuchten Ratten auch die Bauchorgane in die Beobachtung einbezogen wurden, konnte DMF als Lösungsvermittler benutzt werden. In den vorliegenden Versuchen wurden 100 mg Glurenorm[®] in 50 ml DMF gelöst.

8. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur statistischen Sicherung der gemessenen Werte kamen folgende Verfahren zur Anwendung:

Mittelwert

Der Mittelwert der Kernvolumina wurde gruppenweise bestimmt, wobei zu einer Gruppe Tiere gehören, die zur gleichen Zeit die intraperitoneale Injektion des Pharmakons vor dem Tode erhielten.

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

danach die Quadratsumme

$$s_x = \sum x^2 - \frac{\sum x^2}{n}$$

Die Varianz errechnet sich wie folgt:

$$\text{Varianz} = \frac{\text{Quadratsumme}}{n - 1}$$

Die Quadratwurzel aus der Varianz ergibt die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\text{Varianz}}$$

Die Errechnung der gemeinsamen Standardabweichung zweier Gruppen dient dazu, festzustellen, ob diese zwei Gruppen unterschiedliche Kernvolumina besitzen.

Gemeinsame Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{S_{xa} + S_{xb}}{n_a - 1 + n_b - 1}}$$

Der Frage, ob ARDF 26 bzw. DMF zu einer signifikanten Kernvolumenänderung führt, wurde mit Hilfe des T-Testes nach Student statistisch nachgegangen. Im T-Test werden zwei Mittelwerte miteinander verglichen.

$$t = \frac{x_a - x_b}{s \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

Ist der t-Wert größer als der Tafelwert der Studentverteilung, d.h. $p < 0,05$, gilt dieses als statistisch gesicherte Signifikanz.

III. Befunde

Es wurden die Volumina der Zellkerne der serösen Acini in der Glandula submandibularis bestimmt, je Tier wurden 250 Zellkerne vermessen, insgesamt 18.000.

Zur Untersuchung wurden, wie auf Seite 4 und Tabelle 1 beschrieben, die Tiere in drei Gruppen aufgeteilt:

1. ARDF 26 behandelte Tiere
2. DMF behandelte Tiere
3. unbehandelte Tiere (Kontrollen)

Die Kontrolltiergruppe zeigt mit einem durchschnittlichen Kernvolumen von $66,2 \mu\text{m}^3 \pm 2,0 \mu\text{m}^3$ den geringsten Wert. 2 Stunden p.i. wird bei der mit Glurenorm[®]-DMF behandelten Versuchstiergruppe der höchste Wert von $81,5 \mu\text{m}^3 \pm 4,38 \mu\text{m}^3$ erreicht (Tab. 2). Auch bei nur mit dem Lösungsmittel DMF behandelten Tieren liegt eine Vergrößerung des Kernvolumens vor, das 15 min. p.i. bei $72,6 \mu\text{m}^3 \pm 2,79 \mu\text{m}^3$ liegt (Tab. 3).

Tabelle 2 Geometrische Mittelwerte der Zellkernvolumina der Acini der Glandula submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Glurenorm^(R)/DMF

G	$\bar{x} \log$	$\bar{x} \text{ } (\mu\text{m}^3)$	s (μm^3)	%
K	1,82	66,2	$\bar{\pm}$ 2,0	100
15 min	1,86	72,9	$\bar{\pm}$ 2,92	+ 10,09
30 min	1,89	77,6	$\bar{\pm}$ 4,99	+ 17,28
1 h	1,90	79,5	$\bar{\pm}$ 5,27	+ 20,09
2 h	1,91	81,5	$\bar{\pm}$ 4,38	+ 23,05
4 h	1,87	74,2	$\bar{\pm}$ 2,39	+ 12,04
8 h	1,88	76,3	$\bar{\pm}$ 2,26	+ 15,27
16 h	1,89	77,7	$\bar{\pm}$ 2,98	+ 17,44
24 h	1,88	76,0	$\bar{\pm}$ 3,02	+ 14,76

G = Versuchsgruppe (Gruppeneinteilung s. Tab. 1)

K = Kontrolle

$\bar{x}$ = Mittelwert

$\bar{x} \log$ = logarithm. Mittelwert

$\bar{x} \mu\text{m}^3$ = delogarithm. Mittelwert

s_x = Standardabweichung

% = Mittelwertsdifferenz in Prozent der Kontrollgruppe

Tabelle 3 Geometrische Mittelwerte der Zellkernvolumina der Acini der Glandula submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Lösungsmittel DMF (Dimethylformamid)

G	$\bar{x}_{\log}$	$\bar{x}_{\mu m^3}$	$s_x (\mu m^3)$	%
K	1,82	66,2	$\bar{+} 2,0$	100
15 min D	1,86	72,6	$\bar{+} 2,79$	+ 9,6
30 min D	1,85	71,6	$\bar{+} 2,44$	+ 8,17
1 h D	1,84	70,7	$\bar{+} 3,02$	+ 6,84
2 h D	1,85	71,5	$\bar{+} 2,36$	+ 8,02
4 h D	1,83	68,3	$\bar{+} 1,40$	+ 3,11

G = Versuchsgruppe (Gruppeneinteilung s. Tab. 1)

K = Kontrolle

$\bar{x}_{\log}$ = logarithm. Mittelwert

$\bar{x}_{\mu m^3}$ = delogarithm. Mittelwert

s_x = Standardabweichung

% = Mittelwertsdifferenz in Prozent der Kontrollgruppe

Wird das Kernvolumen der Kontrolltiere als Nullwert genommen, erhalten wir das in Abb. 1 wiedergebene Bild.

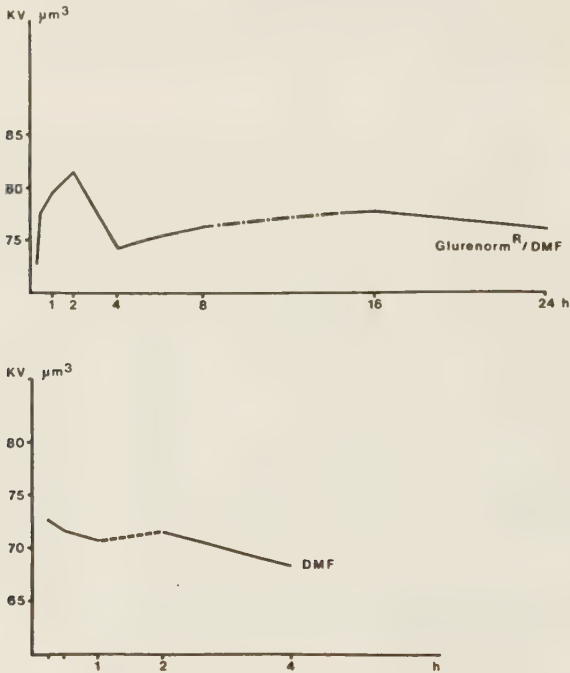


Abbildung 1 Kernvolumina der Acinuszellen der Glandula Submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague-Dawley SPF nach einmaliger Injektion von Glurenorm[®]/DMF und DMF

Während bei der Glurenorm[®]-DMF Gruppe ständig ein signifikanter Unterschied zwischen ihren Kollektivmittelwerten und der der Kontrolltiere besteht, liegt dieser Unterschied bei den mit dem Lösungsmittel DMF behandelten Tieren nur bei dem 1 und 4 Stunden p.i. Wert nicht vor (Tab. 4 und 5).

Wie auf Abb. 1 erkennbar, zeigt die graphische Darstellung des Kernvolumens einen steten Anstieg der Kernvolumenwerte bis 2 Stunden p.i. (K.V. = $81,5 \mu\text{m}^3$), um dann wieder abzusinken und 16 Stunden p.i. einen weiteren Anstieg (K.V. = $77,7 \mu\text{m}^3$) zu zeigen.

Im Kurvenverlauf der DMF-Gruppe erkennen wir ebenfalls zwei Höchstwerte und zwar 15 Minuten p.i. und zwei Stunden p.i..

Vier Stunden p.i. ist fast das Ausgangsniveau wieder erreicht, während dieses bei den Glurenorm[®]-DMF behandelten Tieren auch noch 24 Stunden p.i. um 14,7 % von der Kontrolltiergruppe abweicht.

Da die mit DMF behandelten Tiere eine Zunahme des Kernvolumens aufweisen, ist diese isolierte DMF-Wirkung zu berücksichtigen, wenn man auf die reine Glurenorm[®]-Wirkung schließen will.

Die effektive Gliquidonwirkung erhält man durch rechnerische Elimination des DMF-Effektes (Tab. 6).

Tabelle 4 Mittelwerte der Kernvolumina der Acini der Glandula submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Glurenorm[®]/DMF, Kernvolumenschwankungen in Prozent der Kontrolltiergruppe

G	$\bar{x}_{\mu m}^3$	%	p
K	66,2	-	
15 min	72,9	+ 10,09	p < 0,01
30 min	77,6	+ 17,28	p < 0,001
1 h	79,5	+ 20,09	p < 0,001
2 h	81,5	+ 23,05	p < 0,001
4 h	74,2	+ 12,04	p < 0,001
8 h	76,3	+ 15,27	p < 0,001
16 h	77,7	+ 17,44	p < 0,001
24 h	76,0	+ 14,76	p < 0,001

G = Versuchstiere (Gruppeneinteilung s. Tab. 1)

K = Kontrolle

$\bar{x}$ = Mittelwert (delogarithmiert)

% = Kernvolumenschwankung in Prozent der Kontrolltiergruppe

p = signifikanter Unterschied der Kernvolumina der Versuchstiergruppe und der Kontrollgruppe

Tabelle 5 Mittelwerte der Kernvolumina der Acini von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger Injektion i.p. von DMF; Kernvolumenschwankung in Prozent der Kontrolltiergruppe

G	$\bar{x}_{\mu m^3}$	%	p
K	66,2	-	
15 min D	72,6	+ 9,6	$p < 0,01$
30 min D	71,6	+ 8,1	$p < 0,01$
1 h D	70,7	+ 6,8	$p < 0,2$
2 h D	71,5	+ 8,0	$p < 0,01$
4 h D	68,3	+ 3,1	$p < 0,2$

G = Versuchsgruppe (Gruppeneinteilung s. Tab. 1)

K = Kontrolle

$\bar{x}$ = Mittelwert (delogarithmiert)

% = Kernvolumenschwankung in Prozent der Kontrolltiergruppe

p = signifikanter Unterschied der Kernvolumina der Versuchstiergruppe und der Kontrollgruppe (s. S. 16)

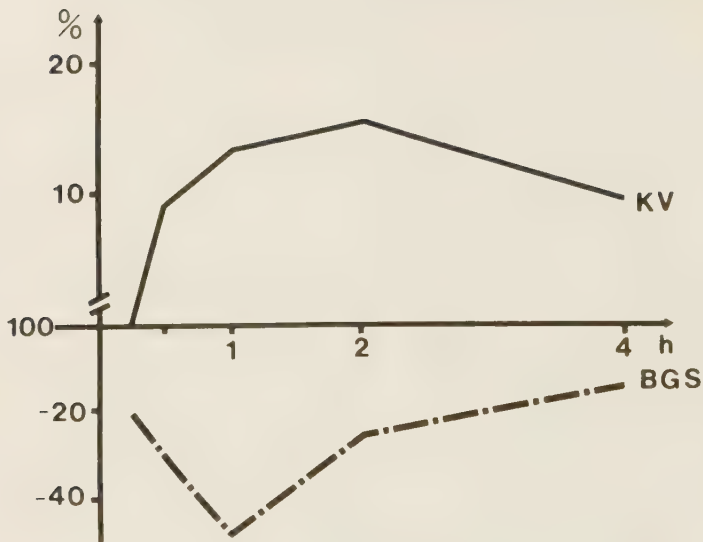


Abbildung 2 Korrigierte Wirkung des Gliquidon auf die Zellkernvolumina der Acini der Glandula submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Gliquidon/DMF, sowie auf den Blutglucosespiegel

KV = Kernvolumen

BGS = Blutglucosespiegel

Setzt man die "reinen" Gliquidonwerte, d.h. die DMF-korrigierten Werte in Beziehung zu den Kontrollwerten, ergibt sich im T-Test ein signifikanter Unterschied im Kernvolumen der Versuchstiere mit Ausnahme der Tiere, bei denen Glurenorm[®] nur 15 min. p.i. wirksam war. Die stärkste Volumenzunahme von 15 % gegenüber den Kontrolltieren läßt sich nach 2 Stunden p.i. feststellen (Abb. 2, Tab. 6). Es erfolgt dann ein steter Abfall auf 8,9 % bei 4 Stunden p.i..

Tabelle 6 Mittelwerte der Kernvolumina der Acini der Glandula submandibularis von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Glurenorm[®]/DMF und DMF allein, sowie DMF-korrigierte Glurenorm[®]-Mittelwerte und Kernvolumenschwankung in Prozent der Kontrolltiergruppe

G	$\bar{x}_a$	$\bar{x}_b$	$\bar{x}_{\mu m^3}$	%	p
K	--	--	66,2	--	--
15 min	72,9	72,6	66,5	+ 0,5	$p < 0,3$
30 min	77,6	71,6	72,2	+ 9,2	$p < 0,001$
1 h	79,6	70,7	74,9	+ 13,3	$p < 0,001$
2 h	81,5	71,5	76,1	+ 15,1	$p < 0,001$
4 h	74,2	68,2	72,1	+ 8,9	$p < 0,001$

G = Versuchstiere (Gruppeneinteilung s. Tab. 1)

K = Kontrolle

$\bar{x}_a$ = Mittelwerte der Kernvolumina der Glurenorm[®]-DMF
Tiere in μm^3

$\bar{x}_b$ = Mittelwerte der Kernvolumina der DMF-Tiere in μm^3

$\bar{x}_{\mu m^3}$ = DMF-korrigierte Glurenorm[®]-Mittelwerte in μm^3

% = Kernvolumenschwankung in Prozent der Kontrolltiergruppe

p = signifikanter Unterschied der Kernvolumina der Versuchstiergruppe und der Kontrollgruppe (s.S. 16)

Befunde der Blutzuckerbestimmung

Zur Erfassung der spezifischen Wirksamkeit des Pharmakons Glurenorm[®] als auch des Lösungsmittels Dimethylformamid diente die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Wie aus der Tabelle 9 hervorgeht, führte die alleinige Zufuhr von DMF zu einer deutlichen Hyperglykämie.

Schon nach 15 Minuten p.i. war der Blutzuckerspiegel um 21,73 % höher gegenüber dem Ausgangsniveau. Der höchste Anstieg ist nach einer Stunde festzustellen (+ 22,07 %).

Nach Injektion von Gliquidon/DMF zeigt sich erwartungsgemäß ein Abfall der Glucosekonzentration, die eine Stunde p.i. ihren Tiefpunkt erreicht hat (- 25,24 % gegenüber dem Ausgangsniveau; siehe Tabelle 8).

DMF hat eine dem Glurenorm[®] entgegengesetzte Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, so daß man die isolierte Gliquidonwirkung rechnerisch erhält als Differenzwirkung zwischen DMF und Glurenorm[®]/DMF. Somit ergibt sich ein DMF korrigierter Glurenorm[®]-Wert. Eine Stunde p.i. war hier der Blutglucosespiegel um 48 % gegenüber dem Normalwert gesunken (Tabelle 10, Abb.3).

In Abbildung 3 ist der Verlauf des Glucosespiegels während der gesamten Versuchsdauer dargestellt. Es ist ersichtlich, daß nach 4 Stunden p.i. die Ausgangswerte fast wieder erreicht werden.

Die Auswirkungen des Glurenorm[®] auf das Kernvolumen der Acini der Glandula submandibularis, korreliert mit dem Blutzuckerverhalten, werden in Abbildung 2 aufgezeigt. Es handelt sich dabei um die DMF korrigierten Werte.

Man erkennt einen Abfall der Blutzuckerwerte um 48,01 %, während das Kernvolumen um 13,25 % zunimmt.

Das Kernvolumen fällt langsam wieder ab während der Blutglucosespiegel erst steil (2 Stunden p.i. $\rightarrow + 25,69 \%$) dann langsam ansteigt und den Ausgangswert überschreitet (4 Stunden $\rightarrow 14,25 \%$) (Prozentwerte bezogen auf Kontrollwerte bzw. Ausgangswerte).

Tabelle 8 Veränderungen des Blutglucosespiegels von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht Glurenorm[®] in DMF gelöst in Abhängigkeit von der Zeit

G	$\bar{x}_a$	$\bar{x}$ $\bar{x}_b$	P
15 min	43,13	43,49	+ 0,83
30 min	39,86	33,47	- 16,53
1 h	42,15	31,15	- 25,24
2 h	40,59	35,79	- 11,83
4 h	40,65	40,69	+ 0,10
8 h	49,02	42,49	- 13,32
16 h	48,55	44,66	- 8,01
24 h	42,51	45,31	+ 6,59

G = Versuchsgruppen / Einteilung nach Injektion und Einwirkzeit des Glurenorm[®] in Minuten und Stunden vor der Tötung

$\bar{x}$ = Mittelwert des Blutglucosespiegels (mg/100 ml)

$\bar{x}_a$ = vor der Injektion

$\bar{x}_b$ = nach der Injektion

P = Abweichung des Blutglucosespiegels in %

Tabelle 9 Veränderungen des Blutglucosespiegels von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von DMF in Abhängigkeit von der Zeit

G	$\bar{x}_a$	$\bar{x}$	$\bar{x}_b$	P
15 min D	43,48		52,93	+ 21,73
30 min D	45,27		51,58	+ 13,94
1 h D	36,41		44,70	+ 22,77
2 h D	42,36		48,23	+ 13,86
4 h D	43,77		50,05	+ 14,36

G = Versuchsgruppen / Einteilung nach Injektion und Einwirkzeit des Glurenorm[®] in Minuten und Stunden vor der Tötung

$\bar{x}$ = Mittelwert des Blutglucosespiegels (mg/100 ml)

$\bar{x}_a$ = vor der Injektion

$\bar{x}_b$ = nach der Injektion

P = Abweichung des Blutglucosespiegels in %

Tabelle 10 Abweichung der Blutglucosewerte in Prozent
(vor der Injektion und nach der Injektion)
von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley
SPF in Abhängigkeit von der Zeit unter Einwirkung
von

a) DMF

G	$\bar{x}$
15 min D	+ 21,73
30 min D	+ 13,94
1 h D	+ 22,77
2 h D	+ 13,86
4 h D	+ 14,35

b) Gliquidon (2 mg/kg Körpergewicht) unter
Berücksichtigung der DMF-Werte

G	$\bar{x}$
15 min	- 20 90
30 min	- 30,47
1 h	- 48,01
2 h	- 25,69
4 h	- 14,25

G = Versuchsgruppe / Einteilung nach Injektion und
Einwirkzeit des DMF bzw. Glurenorm[®] in Minuten
und Stunden vor der Tötung

$\bar{x}$ = Abweichung des Blutglucosespiegels in %

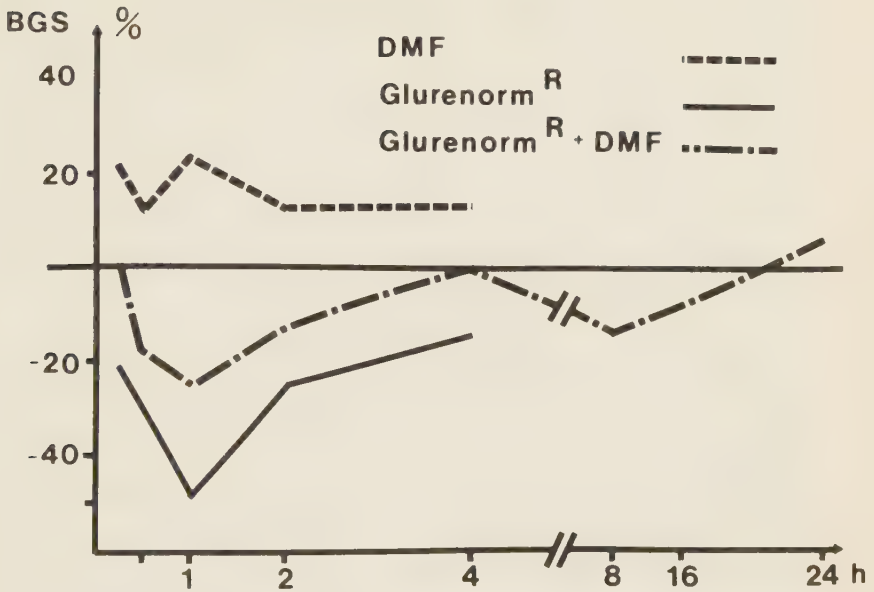


Abbildung 3 Prozentuale Änderung des Blutglucosespiegels von männlichen Albinoratten Typ Sprague Dawley SPF nach einmaliger i.p. Injektion von Glurenorm[®]/DMF in Abhängigkeit von der Zeit
BGS = Blutglucosespiegel in %, bezogen auf die Werte vor der Injektion
h = Zeit

IV. Besprechung der Befunde

Mit dem Sulfonylharnstoff Glurenorm[®] ist uns ein Mittel in die Hand gegeben, bei Patienten mit Erwachsenenidiabetes, die über eine noch genügende Insulinproduktion verfügen, eine sehr gute blutzuckersenkende Wirkung zu erzielen.

Wie alle Präparate, die der Langzeitmedikation unterliegen, sind etwaige Nebenwirkungen auf andere Organe zu überprüfen. Organotoxische Schädigungen wurden im Verlauf der Glurenorm[®]-Therapie in keinem Fall festgestellt (Grujik et al. 1976).

Diese Arbeit beschreibt einen Kurzzeitversuch mit dem Pharmakon, um mikromorphologische Reaktionen der Glandula submandibularis bis einen Tag nach i.p. Injektion zu untersuchen.

Veränderungen der Kernvolumina sollen im Sinne Benninghoffs (1950) funktionell als reversible Kernschwellung bzw. Schrumpfung interpretiert werden.

Die Kerngröße beeinflussende Faktoren wie Nahrung, Unterbringung, Geschlecht der Tiere und Applikationsart des Medikamentes waren für alle Tiere gleich (Krantz 1951).

Die Zellkerngrößen unterliegen einer circadianen Rhythmik, die besonders bei karyometrischen Untersuchungen zu berücksichtigen ist (Cichon 1972, Klagges 1972, Dietrich 1972, Woytal 1972). Jarms (1974) und Polenz (1976) beschäftigen sich in ihren Arbeiten mit der Glandula submandibularis im Hinblick auf einen Tag- und Nachtrhythmus. Jarms beschreibt die stärkste Gipfelform in der tagesperiodischen Schwankung als gegen 20⁰⁰ Uhr gelegen. Zwei kleinere Gipfel finden sich um 02⁰⁰ und um 06⁰⁰ Uhr.

Um 09⁰⁰ Uhr liegt ein Zustand geringerer Zellaktivität vor. Die Befunde stimmen mit denen von Polenz überein. Die ein-

heitliche Tötung der Versuchstiere um 09⁰⁰ Uhr fand also zu einem günstigen Zeitpunkt statt, um etwaige exogen durch das Pharmakon (Glurenorm[®]) hervorgerufene Zellaktivitätsänderungen zu erfassen.

Die tagesrhythmische Empfindlichkeit gegenüber Pharmaka und anderen exogenen Reizen schwankt meist um den Faktor 2 bis 3 (Bünning 1967), so daß eine einheitliche Injektionszeit des Medikamentes für die Versuchstiere eingehalten werden muß.

Polenz (1976) weist bei einem Vergleich der Zellkernvolumenrhythmik bei der Glandula submandibularis und der Niere (Hauptstück) auf einen weitgehend übereinstimmenden Kurvenverlauf hin. Dieses ist somit eine weitere Gemeinsamkeit neben den von Pichotka (1970) beschriebenen morphologischen und funktionellen Ähnlichkeiten der harn- und der speichelbildenden Organe.

Da Glurenorm[®] in therapeutisch wirksamer Dosierung verabreicht wurde, kommt es zu einem signifikanten Abfall des Blutglucosespiegels, der schon nach einer Stunde seinen Tiefpunkt erreicht (Tab. 8).

Schöffling (1976) zeigt in Untersuchungen, daß Glurenorm[®] seine maximale Konzentration 2 bis 3 Stunden nach oraler Verabreichung hat und im Blut praktisch vollständig quantitativ von Plasmaproteinen gebunden ist. In autoradiographischen Untersuchungen mit C-14 markiertem Glurenorm[®] fand Kopitar (1975), daß die Substanz hauptsächlich im Bereich der Leber und der Milz lokalisiert war, die Niere wies eine geringe, das Zentralnervensystem gar keine Radioaktivität auf. Im Pankreas war ebenso wie in der Skelettmuskulatur nur eine geringe Menge an radioaktivem Material vorhanden.

Bei intravenöser Applikation von Glurenorm[®] zeigte sich in Untersuchungen von Haupt und Kullmer (1976) der stärkste Anstieg des Insulinspiegels bereits 5 Minuten p.i., entsprechend der tolbutamidähnlichen Dynamik des Glurenorm[®] fand sich der maximale blutzuckersenkende Effekt nach 40 Minuten.

Nach oraler Gabe liegen die Maxima der Blutzuckersenkung zeitlich später, etwa bei 120 bis 210 Minuten. Die Insulinsekretion zeigt keine Dynamik wie bei der i.v. Applikation, die Veränderungen des Seruminsulins sind sehr gering. Haupt (1976) sieht die Leber in ihrer wichtigen homöostatischen Stoffwechselfunktion als eine Ursache dieser Diskrepanz an. Posthepatische, d.h. peripher gemessene Insulinspiegel, liegen 5 bis 10-fach niedriger als prähepatisch gemessene (Pfeiffer 1961).

Die Unterschiede zwischen dem zeitlichen Verhalten der Blutglucosespiegel bei den in dieser Arbeit beschriebenen Versuchen und den oben zitierten sind ebenfalls als Auswirkung der verschiedenen Applikationsart zu werten.

Während Seibel (1978) und Börsting (1978) durch karyometrische Untersuchungen an der Nebennierenrinde bzw. Nebennierenmark derselben Versuchstiere Kernvolumenänderungen feststellten, war dies bei Untersuchungen von Zoghلامي (1978) am Nucleus Supraopticus Hypothalami nicht gegeben.

An der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde fand Seibel eine wellenförmige Reaktion der Kernvolumina, die er durch direkte Arzneimittelwirkung und nachfolgende Gegenregulation der induzierten Hypoglykämie interpretiert sehen will.

Börstings Untersuchungen am Nebennierenmark führten zu den gleichen Schlußfolgerungen, zeigten aber eine primäre Verkleinerung der Zellkernvolumina mit anschließender wellenförmiger Reaktion, die er als Folge von Sekundärmechanismen erklärt.

Zoghlamies Ergebnisse lassen keine signifikante Änderung der Zellkernvolumina im Nucleus supraopticus erkennen und decken sich so mit den Untersuchungen von Kopitar und Koss (1975).

Man darf nicht unberücksichtigt lassen, daß es sich in der vorliegenden Arbeit um einen Kurzzeitversuch handelt, so daß die Ergebnisse sich zwangsläufig auf die Erstreaktion der Glandula submandibularis beziehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine signifikante Zunahme der Kernvolumina der Acinuszellen der Glandula submandibularis der Ratten, die Glurenorm[®] verabreicht bekamen gegenüber den Kontrolltieren. Da auch das Lösungsmittel eine nachweisbare Wirkung sowohl auf die Kernvolumina (Tab. 5) als auch auf den Blutglucosespiegel entfaltet, ist dieses bei der Auswertung berücksichtigt worden.

So war es erforderlich, eine Korrektur der Blutzucker- als auch der Kernvolumenwerte vorzunehmen, d.h., die nachweisbare Wirkung des Lösungsmittels zu eliminieren, um die isolierte Glurenorm[®]-Wirkung untersuchen zu können. Hierbei zeigte sich (Abb. 2) nach 2 Stunden ein Anstieg des Kernvolumens, worauf ein kontinuierlicher Abfall erfolgte. Analog dazu ergab eine Korrektur der Blutglucosewerte (Abb. 3) 1 Stunde p.i. einen Wert, der um 48 % gegenüber dem Normalwert bei isolierter Glurenorm[®]-Wirkung gesunken war, gegenüber 25,24 % bei der Glurenorm[®]-DMF-Wirkung.

Kernvolumen- und Blutglucosespiegel zeigen bis 1 Stunde p.i. ein entgegengesetztes Verhalten. Der Zeitpunkt der maximalen Kernschwellung liegt eine Stunde später als die maximale Blutzuckerspiegelsenkung.

Im T-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied der Kernvolumina der "reinen" Gliquidonwerte zu den Kontrolltieren (Tab. 7).

Der rasche kontinuierliche Anstieg der Kernvolumenwerte könnte auf einen direkten Angriff des Sulfonylharnstoffes an der Glandula submandibularis zurückzuführen sein. Neben dem direkten Angriff an Pankreas und Nebennierenmark (Börsting 1978) scheint ein solches Verhalten auch für ein weiteres endokrines Organ, nämlich der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde möglich (Seibel 1978). Zwingmann (1978) stellt eine Verkleinerung der Zellkernvolumina an den Follikel-epithelzellen der Schilddrüse von etwas über 8 % nach Glurenorm[®]-Applikation fest.

Inwieweit man diese Ergebnisse mit denen der Glandula submandibularis in Beziehung setzt, hängt von der Bedeutung ab, die man diesem Organ, das in letzter Zeit wieder mehr im Mittelpunkt einiger Forschungsarbeiten steht, beimißt.

Während die Parotis schon früh aufgrund ihres histologischen Aufbaus und bestimmter Krankheitsbilder - wie hormoneller Sialosen - in Beziehung zum Endokrinum gesehen wurde, ist dieses bei der Glandula submandibularis erst in jüngster Zeit geschehen.

Besonders interessant ist hier die Beziehung Glucosestoffwechsel und Speicheldrüsen. Best und Scott (1913) stellten nach der

Extraktionsmethode aus den Unterkieferdrüsen eine insulinähnliche Substanz dar.

Nach Exstirpation der Speicheldrüsen bei Hunden konnte eine dauernde Erniedrigung des Blutglucosespiegels und eine Vermehrung des Leberglykogens festgestellt werden, während der Glandula submandibularis ein entgegengesetztes Verhalten zugeschrieben wurde (Seelig 1928).

So wurde in Speicheldrüsen ein adrenalinantagonistisches Hormon, das zu einer Erniedrigung des Blutglucosespiegels führt, vermutet (Ullmann 1928).

Römer (1927) kommt nach mehreren Fallbeschreibungen, die sich neben der Glandula parotis auch mit der Glandula submandibularis beschäftigen, zu dem Schluß, daß die Annahme innersekretorischer Funktionen der Speicheldrüsen nicht erwiesen ist und daß Veränderungen im Endokrinum sich als Reizerscheinungen auf dem Wege über das autonome Nervensystem erklären lassen.

Die Mundspeicheldrüsen als wichtiges Organ für die Ausscheidung und Speicherung von Zucker und Glykogen sieht Yamaguchi (1925) und wird in dieser These durch neuere Untersuchungen von Imai et al. (1978) bestätigt.

Printseva (1978) fand auf radioimmunologischem Wege Insulin in der Glandula submandibularis der Maus, dessen Konzentration bei einem experimentell erzeugten Alloxandibetes abnahm. In die Drüse exogen eingebrachtes Insulin wurde ebenfalls rascher abgebaut.

Den Zusammenhang zwischen Diabetes und Speicheldrüsen kann man auch anhand der Konzentration und Aktivität von Enzymen

wie Alpha-Amylase testen. Zebrowski (1978) fand eine signifikante Abnahme der α -Amylase Aktivität bei der Glandula submandibularis diabetischer Ratten, während sich die Plasma- und Nierenwerte nicht änderten. Elektrophoretische Untersuchungen zeigten ebenfalls Veränderungen im Proteinmetabolismus der Zellen.

Auch ein Vertreter des insulinkonträren Systems konnte in der Glandula submandibularis nachgewiesen werden. Lawrence (1977) fand in Extrakten der Drüse eine Substanz mit glucagongleicher Immunaktivität. In vitro Versuche zeigten bei höheren Glucosewerten eine Abnahme der Konzentration dieser Substanz.

Als ursächlicher Faktor für eine Volumenzunahme der Acinuszellen der Glandula submandibularis könnte man, wenn man davon ausgeht, daß dieser Drüse nicht nur eine exokrine, sondern auch eine endokrine Funktion zukommt, die von Palkovits (1968) gemachten Beobachtungen heranziehen, der bei der Erstreaktion endokriner Drüsen auf Pharmaka einen positiven biphasischen Verlauf feststellte, wobei Sekretverlust und direkter Stimulus den Anstieg und negativer Rebound den Abfall erklärt. Die gleichen Beobachtungen machte Börsting (1978) am Nebennierenmark. Aufgrund der in letzter Zeit mehr und mehr erforschten Gemeinsamkeiten von Speicheldrüsen und Pankreas wäre eine ähnliche Reaktion in beiden Organen denkbar. Neben charakteristischen histochemischen Reaktionen kommt es im Pankreas nach Sulfonylharnstoffgabe zur entscheidenden Degranulierung der β -Zellen und einer Vergrößerung der Kerne. Nach der Stimulation wird zunächst das gelöste und anschließend das in der Glandula enthaltene Hormon abgegeben, worauf dann eine Refraktärperiode folgt, in der Insulin wiedergebildet und gelagert wird (Pfeifer 1968).

Auch wenn man die These der endokrinen Funktion der Speicheldrüsen ablehnt, so könnte doch in der Glandula submandibularis ein selektives Resorptionsvermögen für Insulin bestehen, das somit vermehrt in Extrakten vorhanden ist. Bei Dysregulation des Zuckerstoffwechsels bzw. bei Aktivierung durch Pharmaka wirkt sich dieses lokalisierte Depot dann aus bzw. kann sich diese Fähigkeit zur Anreicherung verstärken.

Bei diesen Beobachtungen muß man im Auge behalten, daß die Glandula parotis praktisch bei allen Hormondysregulationen reagiert, während die Glandula submandibularis in den Hintergrund tritt, so daß mögliche Erklärungen nur hypothetischen Charakter haben.

Schon die ruhende Glandula submandibularis hat einen regeren Stoffwechsel als die Leber und steht der Niere in ihrer Aktivität nur gering nach. Die hohen Umsatzraten sind mit dem Ferment- und Elektrolytgehalt des Speichels korreliert. Schon im Ruhestoffwechsel findet sich so ein Zusammenhang zwischen Zellkernvolumen und Drüsenaktivität. So erklären sich die niedrigen morgendlichen Kernvolumenwerte mit der zu dieser Zeit ebenfalls niedrigen Sekretionsrate (Rauch 1959, Jarms 1974).

Bei Pharmakagabe kommt es zur Beeinflussung der normalen Stoffwechselvorgänge, bestimmte Stoffe wie z.B. Benzylpenicillin und Diphenylhydantoin unterliegen auch in der Glandula submandibularis aktiven Transportmechanismen (Allen 1976/1978), wobei eine Beziehung zwischen diesen Vorgängen und dem Kernvolumen möglich wäre. Auch eine direkte Auswirkung auf die durch den Kern gesteuerte Nucleinsäuresynthese ist denkbar, Iso-proterenol zeigt diesen Effekt (Barka 1970).

Um das Verhalten der Glandula submandibularis nach Glurenorm[®]-gabe genauer zu erforschen, wäre ein Langzeitversuch indiziert, der vielleicht klarere Ergebnisse hinsichtlich möglicher Spätreaktionen der Drüse bringen würde. Die Halbwertszeiten von DMF und Glurenorm[®] liegen um ca. 3 Stunden, so daß eine prolongierte Wirkung denkbar wäre. Genauere Angaben über hervorgerufene Stoffwechselreaktionen könnte man besser mit Sekretionsbestimmungen der Speicheldrüsen bzw. mit Enzym- Ionen- und Proteinanalysen gewinnen. Autoradiographische Untersuchungen mit C-14 markiertem Glurenorm[®], wie sie Kopitar und Koss (1976) an mehreren Organen durchführten, würde auch an der Glandula submandibularis zur Klärung der Frage etwaiger Nebenwirkungen beitragen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen eine signifikante Änderung der Zellkernvolumina in den Endstückzellen erkennen. Glurenorm[®] führt somit zu morphologisch faßbaren Veränderungen am sekretbereitenden Teil der Glandula submandibularis der Ratte, die karyometrisch ermittelt wurden.

Hinsichtlich des Eingebundensein in den Glucosestoffwechsel versprechen neuere Forschungen weitergehende Erkenntnisse, so daß zu einem späteren Zeitpunkt vielleicht eine Einordnung der Reaktionsvorgänge der Glandula submandibularis in ein komplexes Geschehen, wie in das endokrine System, möglich sein wird.

V. Zusammenfassung

Karyometrische Untersuchungen an den Endstücken der Glandula submandibularis erwachsener, männlicher Albinoratten (Sprague-Dawley SPF) nach einmaliger intraperitonealer Gabe von Glurenorm[®] in therapeutischer Dosierung weisen innerhalb von 30 Minuten p.i. bis zu 4 Stunden p.i. hochsignifikante Zellkernvolumenvergrößerungen nach, deren Maximum bei 2 Stunden p.i. liegt. Ein zweites Maximum wird 16 Stunden p.i. beobachtet; 24 Stunden p.i. erreichen die Zellkernvolumina wieder die Ausgangswerte.

Aus den Untersuchungsergebnissen wird in Übereinstimmung mit Befunden an der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere derselben Tiere auf eine primäre direkte und eine sekundäre indirekte Wirkung des Sulfonylharnstoffes auf die Endstückepithelien der Glandula submandibularis geschlossen. Mitteilungen in der Literatur über Beziehungen der Glandula submandibularis zum Kohlenhydratstoffwechsel erhalten durch die vorgelegten Ergebnisse einen neuen Aspekt.

VI. Literaturverzeichnis

1. ACHELIS, J.D. et al.: Über eine blutzuckersenkende Substanz.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1452-1455 (1955)
2. ADHAMI, H. und BOSSE, U.: Histologische und Karyometrische Untersuchungen an der Leber der narkotisierten Ratte.
Z. mikr. anat. Forsch. 83, 441-450 (1971)
3. ADKINS, K.F.: Ultrastructural changes induced by Actinomycin in acinar cells in submandibular glands of rat.
Arch. Oral Biol. 19, 859-863 (1974)
4. ALFERT, M., BERN, H.A. und ALFERT, E.: Hormonal influence on nuclear synthesis. III. On the effect of fixation on the nuclear volume.
Z. wiss. Mikr. 62, 323-326 (1955)
5. ALLEN, M.A., WRENN, J.M., PUTNEY, J.W., BORZELLECA, J.F.: A study of the mechanism of transport of Diphenylhydantoin in the rat submaxillary gland in vitro.
J. pharmacol. Exp. Ther. 197, 408-414 (1976)
6. ALLEN, M.A., WRENN, J.M., BORZELLECA, J.F.: A study of the mechanism of transport of Benzylpenicillin in the rat submaxillary gland.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 233, 180-191 (1978)

7. AMBROSIOUS, A.: Über die Genauigkeit und zeitliche Rentabilität von Zellkernmeßmethoden. Mikroskopie 8, 95-102 (1953)
8. ARNOLD, A., SANDRITTER, W.: Zytomorphometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Zellkernen des Nebennierenmarkes, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Histochemie 10, 88-97 (1967)
9. ASCHOFF, J.: Bedeutung der Tagesperiodik für Tierhaltung und Tierexperiment in WEIHE, W.H.: Die Umwelt der Versuchstiere und ihre Standardisierung im biologischen Test. Verlag H. Huber, Bern (1964)
10. BADER, G.: Improvement of methods for comparative studies on nuclear volume and DNA-content of nuclei. Exp. Pathol. Jena 8, 236-239 (1973)
11. BÄNDER, A.: Über die Geschichte der oralen Antidiabetika. Therap. Gegenw. 106, 103-106 (1967)
12. BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 5. Auflage Stuttgart 1964

13. BARKA, T.: Further studies on the stimulation of desoxyribonucleic acid synthesis in the submandibular gland by Isoproterenol. Lab. Invest. 22, 73-80 (1970)
14. BENNINGHOFF, A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat. Nachr. 1, 50-52 (1950)
15. BEST, C.H.,
SCOTT, D.A.: Insulin tissues other than the pancreas. J. Amer. Med. Ass. 8, (1913)
16. BEYER, J.: Pharmakologische Gesichtspunkte bei vergleichenden Untersuchungen mit verschiedenen blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen. Arzn. Forsch. 23, 1668-1675 (1973)
17. BLUME, K.,
WETZIG, H.: Bemerkungen über mögliche Unzulänglichkeiten karyometrischer Untersuchungen bei Beurteilung der Zellaktivität. Mikroskopie 25, 7-16 (1969)
18. BÖRSTING, R.: Karyometrische Untersuchungen des Nebennierenmarks erwachsener männlicher Albino-Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion des Sulfonylharnstoffes ARDF 26 (Gliquidon) Med. Diss. Münster 1978
19. BRABANT, H.: Arch. biol. 52, 117 (1941)
In: Die Speicheldrüsen des Menschen. RAUCH, S. Thieme Verlag Stuttgart 1959

20. BRUNEDER, H. et al.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen oralen Antidiabetikum ARDF 26 (Gliquidon)
3. Intern. Donau Symposium über Diabetes mell., 293-300 (1973)
21. BUCHER, O.: Das Karyogramm (Kernbild) als Ausdruck der Zellaktivität.
Anat. Anz. Erg. H. 105, 119-128 (1958)
22. BUCHER, O.: Karyometrische Untersuchungen an menschlichen Nieren, sowie einige Bemerkungen über Kernmessungen an Nieren.
Z. mikr. anat. Forsch. 65, 180-199 (1959)
23. BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
8. Aufl. Stuttgart 1973
24. BÜNNING, E.: Circadiane Rhythmik
In: The Cellular Aspects of Biorhythms, Symposium über Rhythmusforschung, H.v. Mayersbach.
Springer Verlag 1967
25. CASPERSON, T.,
HOLMGREN, H.: Variationen in der Kerngröße während der verschiedenen Phasen der Leberarbeit.
Anat. Anz. 79, 53-59 (1934/35)
26. CHANDRA, T.,
DAS, R.,
DATTA, A.G.: Role of thyroid gland on the peroxidase and iodinating enzymes of Submaxillar gland.
Eur. J. Biochem. 72, 259-263 (1977)

27. CICHON, P.: Karyometrische Untersuchungen der A-Zellen
des Pankreas bei der Ratte in Hinblick auf
einen Tag-Nacht-Rhythmus.
Inaug. Diss. Münster 1972
28. CLARA, M.: Warum ist eine möglichst genaue variations-
statistische Bestimmung der Kern- bzw. Zell-
größe notwendig?
Z. Anat. Entw. Gesch. 99, 622-631 (1933)
29. CONSTAM, G.: Über blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe.
Schw. Wschr. 86, 699-702 (1956)
30. COSMANN, H.: Schwankungen der Zahl der Speicheldrüsenkörperchen
und ihre Ursachen.
Gegenbaurs morphol. Jb. 90, 359-367 (1951)
31. COWDRY, E.V., Pathology St. Louis 1957
ANDERSON, W.: In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Men-
schen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
32. CUTLER, L.S., Alkaline phosphatase activity associated
CHANDRY, A.D.: with the nuclear pore in normal and neo-
plastic salivary gland tissue.
J. Histochem. Cytochem. 22, 1113-1117
(1974)
33. DIETRICH, M.L.: Karyometrische Untersuchungen am Mittel-
stück der Rattenniere im Hinblick auf einen
24 Stunden Rhythmus.
Inaug. Diss. Münster 1972

34. EDSTRÖM, J.,
EICHNER, D.: Qualitative und quantitative Nucleinsäure-
untersuchungen an den Ganglienzellen der
NN supraopticus und paraventricularis der
Ratte unter normalen und experimentellen
Bedingungen.
Anat. Anz. 108, 312-319 (1960)
35. EICHNER, D.: Kernmessungen an Schilddrüse und Niere
der Ratte unter experimentellen Bedingungen.
Z. mikr. anat. Forsch. 66, 85-95 (1960)
36. EICHNER, D.: Zur Rationalisierung der Vermessung und
Registrierung von Zellkernen.
Z. mikr. anat. Forsch. 69, 381-387 (1963)
37. EICHNER, D.: Zur Frage der Kernvolumenvergrößerung in
Nebennierenmarkszellen der Ratte unter ex-
perimentellen Bedingungen.
Z. Zellforsch. 44, 219-224 (1956)
38. EICHNER, D.: Über den morphologischen Ausdruck funk-
tioneller Beziehungen zwischen Nebennie-
renrinde und neurosekretorischen Zwischen-
hirnsystem der Ratte.
Z. Zellforsch. 38, 488-508 (1953)
39. EULIG, H.G.,
MOND, W.: Der Einfluß der Fixierung auf das Kern-
volumen.
Z. f. wiss. Mikr. 61, 201-209 (1953)
40. FISCHER, J.,
IMKE, G.: Monogramm zur Berechnung des Kernvolumens.
Act. morph. Acad. scie. Hung. 7, 141-165
(1956)

41. FLEISCHMANN, P.: Über den Einfluß des histologischen Einbettungsverfahrens auf die Zellkerngröße. Inaug. Diss. Münster 1971
42. FRANKE, H.,
FUCHS, J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 80, 1449-1452 (1955)
43. GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971
44. GRABNER, W. Untersuchungen zur β -Zellstimulation der Bauchspeicheldrüse bei Stoffwechselgesunden. Kl. Wschr. 49, 763-765 (1971)
45. GREENE, E.C.: Anatomy of the Rat. Hafner Publishing Company New York and London 1963
46. GRUJIC, M.,
RIZVANBEGOVIC, B.,
PERINOVIC, M.,
PERINOVIC, 'D.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antidiabetikum aus der Sulfonylharnstoffreihe. Diabet. Croat. 5, 525-548 (1976)
47. HAPP, J.: Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Wachstumshormone im Tagesprofil bei erwachsenen Diabetikern unter Monotherapie mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen. Arz. Forsch. 24, 1228-1234 (1974)
48. HAUPT, E.: Pharmakodynamik von Glurenorm[®] Therapiewoche 26, 8549 (1976)

49. HAUPT, E.,
BEISCHER, W.,
OSORIV, J.,
PFEIFER, E.F.:
Insulin Secretion in the perinatal period
of the rat.
Diabetologica 11, 313-320 (1975)
50. HEMMING, A.:
Das Problem der Kernmessung. Eine Zusammenfassung und Erweiterung der mikroskopischen Meßtechnik.
Mikroskopie 12, 174-202 (1957)
51. HERMAN, G.,
ROSSIGNOL, B.:
Regulation of protein secretion and metabolism in rat salivary glands. Effects of Norepinephrine and CARBACTOL on the Glycogenolys in submaxillary glands.
Eur. J. Biochem. 55, 105-110 (1975)
52. HEIDENHAIN, M.:
Über Zwillings-, Drillings- und Vierlingsbildungen der Dünndarmzellen. Ein Beitrag zur Teilkörpertheorie.
Anat. Anz. 40, 102-147 (1912)
53. HERTWIG, R.:
Über die Korrelation von Kern- und Zellgröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle.
Biol. Zentralbl. 23, 49-62, 108-119, (1903)
54. HERTWIG, G.:
Der Einfluß der Fixierung auf das Kern- und Zellvolumen.
Z. mikrs. anat. Forsch. 23, 484-504 (1931)

55. HILLER, G.: Theoretische und methodische Grundlagen
der Kernmessung.
Z. mikr. anat. Forsch. 72, 317-328 (1965)
56. HILTON, S.M., J. Physiol. 170, 48 (1954)
LEWIS, G.P.: In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des
Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
57. HINTSCHE, E.: Über Normalkurven der Kerngrößenverteilung.
Mitt. Naturforsch. Ges. Bern N-F 44,
19-27 (1946)
58. HODGE, C.F.: A microscopical study of changes due to
functional activity in nerve cells.
J. morph. 7, 95-168 (1892)
59. IMAI, M., Investigation on Glycogen in the Salivary
MINEDA, T., Glands of man and many Kinds of Mammals.
OIKAWA, M.: Aichi-Labnin J. Dent. Sci. 16, 123-131 (1978)
60. INKE, G., Über methodische Fragen der Kernvariations-
GYARFAS, J., statistik. VI. Bewertung der Gruppierungs-
PALKOVITS, M.: methoden.
Acta morphol. Aca. Sci. Hung. 8, 263 (1958)
61. INKE, G., Über methodische Fragen der Kernvariations-
TOTH, K., statistik VII, Rechenschieber zur Erleich-
FISCHER, J.: terung karyometrischer Berechnungen.
Z. mikr. anat. Forsch. 67, 104-120 (1961)

62. JARMS, R.: Kernvolumetrische Untersuchungen an den Acini der Glandula submandibularis der erwachsenen männlichen Albino-Ratte im Hinblick auf einen 24-Stunden-Rhythmus.
Med. Diss. Münster 1974
63. JACOBI, W.: Volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen des Menschen und das allgemeine Problem der Zellkergröße.
Anatom. Anz. Erg. H. 72, 236-245 (1931)
64. JACOBI, W.: Die Zellkergröße beim Menschen.
Z. mikr. anat. Forsch. 38, 161-240 (1935)
65. JERUSALEM, G.: Funktionelle oder dystrophische Kernschwellung.
Verh. anat. Ges. Erg. Heft Anat. Anz. 141-150 (1961)
66. KLAGGES, K.: Karyometrische Untersuchungen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde der Ratte im Hinblick auf einen Tag-Nacht-Rhythmus.
Inaug. Diss. Münster 1972
67. KOPITAR, Z.: Humanpharmakokinetik und Metabolismus von 14 C-markiertem Gliquidon.
Arzneim. Forsch. 25, 1455-1460 (1975)
68. KOPITAR, Z.: Pharmakokinetisches Verhalten von Gliquidon, einem neuen Sulfonylharnstoff.
Arzneim. Forsch. 25, 1933-1938 (1975)

69. KRANTZ, H.: Kern und Funktion.
Die Kerngröße und ihre Abhängigkeit von
äußeren und inneren Faktoren.
Z. Zellforsch. 35, 425-475 (1951)
70. KULENKAMPFF, H.: Die Tageszeit von Tierversuchen und ihre
KOLB, W.: Bedeutung für karyometrische Untersuchun-
gen.
Z. anat. Entw. Gesch. 122, 121-136 (1960)
71. LAWRENCE, A.M., Salivary gland hyperglycemic factor:
TAN, S., An extrapancreatic source of Glucagonlike
HORVAT, S., material.
KIRSTEINS, L.: Science 195, 70-72 (1977)
72. LLANOS, J.M., Circadian Rhythm in Blood Glucose Levels
DE VACCARO, M.E.: in Normal and Hepatectomized Mice.
J. interdiscip. Cycle Res. 3,1, 25-32
(1972)
73. LYON, E.: Med. Klinik 51, 133 (1956)
in RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Men-
schen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
74. MERIAM, R.W.: A critique of caryometric methods.
Z. wiss. mikr. 62, 401-411 (1955)
75. MÖRICKE, D.K.: Mathematische Erörterungen zur Meßmethodik
von nicht runden Zellkernen.
Anat. Anz. 100, 87-99 (1953/54)
76. MÜTING, D., Beziehungen zwischen Leber und Diabetes
REIKOWSKI, J.: mit besonderer Berücksichtigung der Sul-
fonylharnstoffderivate. In: Literal
Medicales Thomae, Internationale Titisee-

77. NAGASWA, K.: Bull. Nat. Hyg. Lab. 68, 113 (1950)
In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
78. NOSE, G.: Transact. Jap. Path. Soc. 30, 250 (1940)
In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
79. PALKOVITS, M.: Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung
von Kernvariationsuntersuchungen.
Z. mikr. anat. Forsch. 67, 339-342 (1961)
80. PALKOVITS, M.,
FISCHER, J.: Über die Fragen der Kernvariationsstatistischen Methoden. III. Bedingungen der Bewertung der Meßergebnisse bei unterschiedlicher Gewebestruktur und Zellform.
Z. mikr. anat. Forsch. 69, 410-424 (1963)
81. PALKOVITS, M.,
FISCHER, J.: Karyometric investigations.
Akadémiai Kiadó Budapest 1968
82. PETER, K.: Periodische Wachstumsrhythmen tierischer
und pflanzlicher Zellkerne.
Z. Zellforschung 37, 513-533 (1952)
83. PFEIFFER, E.: Handbuch des Diabetes mellitus.
Sehmanns Verlag München 1968
84. PFEIFFER, E.,
DITSCHUMIT, H.,
ZIEGLER, R.: Über die Bestimmung von Insulin im Blute
am epidymalen Fettanhang der Ratte mit
Hilfe von markierter Glucose.
Klin. Wschr. 39, 415 (1961)

85. PICHOTKA, J.: Der Stoffwechsel der Organismen.
In KEIDEL, W.D.: Lehrbuch der Physiologie.
Thieme Verlag Stuttgart 1967
86. POLENZ, H.: Karyometrische Untersuchungen an den Ausführungsgangepithelien der Glandula Submandibularis der Albinoratte in Hinblick auf einen Tag-Nacht-Rhythmus.
Med. Diss. Münster 1976
87. PRADER, F.: Schweiz. Mschr. Zahnk. 66, 210 (1956)
In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
88. PRINTSEVA, O.,
NARBUTAeva, A.,
SHUBINIKOVA, E.: Insulin-like substance in the submaxillary glands of mice normally and in Alloxan Diabetes.
Probl. Endokrinol. 24, 93-98 (1978)
89. PUFF, A.: Methode zur planimetrischen Kernvolumenbestimmung an uneinheitlichem Kernmaterial.
Zeitschr. Mikrosk. 61, 210-212 (1952)
90. RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
91. RÖMER, C.: Speicheldrüsen und innere Sekretion.
Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 40, 465-480 (1927/28)
92. SACHS, L.: Angewandte Statistik.
Springer Verlag, 4. Aufl. 1974

93. SAUSER, G.: Die Größe der Zellkerne in verschiedenen Tierklassen unter Berücksichtigung des Geschlechtes, der Domestikation und Kastration.
Z. Zellforsch. 23, 677-700 (1936)
94. SEELIG, S.: Über Beziehungen zwischen Parotis, Pankreas, Blutzucker und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 26, 1228-1238 (1928)
95. SEIBEL, W.: Karyometrische Untersuchung der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde von erwachsenen männlichen Albino-Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion des Sulfonylharnstoffes ARDF 26 (Gliquidon)
Med. Diss. Münster 1978
96. SIREK, O.,
SIREK, A.,
POLICOVA, Z.: Inhibition of Sulphonylurea-stimulated Insulin secretion by beta-adrenergic blockade.
Diabetologica 11, 269-272 (1975)
97. SCHELLER, G.,
ROTHER, P.,
WALTHER, M.: Über die Veränderung von Zellgröße, Kerngröße und Kernplasmarelation beim Altern von Epithelzellen und Epithelgeweben.
Z. mikrs. anat. Forsch. 85, 123-138 (1972)
98. SCHÖFFLING, K.: Die Entwicklung der blutglucosesenkenden Sulfonylderivate während der vergangenen 20 Jahre.
Therapiewoche 26, 8539-8541 (1976)

99. SCHOLZ, J.,
BANDER, A.: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81, 825-826 (1959)
100. SPATZ, E.: Neues Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe.
Ärztl. Praxis 29, 49-50 (1977)
101. UGLEŠIC, A.: Erfahrungen mit dem oralen Antidiabetikum Glurenorm[®] bei nierenkranken Diabetikern.
Med. Monatszeitschrift 9, 408-411 (1975)
102. ULLMANN, H.: Die Stellung der Parotis im innersekretorischen System.
Klin. Wschr. 6, 280-281 (1928)
103. UTIMURA, S.: Jap. J. med. Sc. 8, 481 (1928)
In RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme Verlag Stuttgart 1959
104. VOSS, H.: Die Volumenbestimmung kugelförmiger Kerne mit der indirekten oder planimetrischen Methode.
Anat. Anz. 98, 41-46 (1951/52)
105. WALLRAFF, J.: Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban Schwarzenberg Verlag 1972
106. WEIHE, W.H.: Die Umwelt der Versuchstiere und ihre Standardisierung im biologischen Test.
H. Huber Verlag Bern 1964

107. WOYTAL, G.: Karyometrische Untersuchungen am Nebennierenmark der Albinoratte in Hinblick auf einen Tag-Nacht-Rhythmus.
Inaug. Diss. Münster 1972
108. YAMAGUCHI, S.: Studien über die Mundspeicheldrüsen.
II. Über das Glykogen mit besonderer Berücksichtigung der Ausscheidung von Zucker und Glykogen.
Beitr. 7. Patholog. Anat. n. Z. allgem. Patholog.
Gustav Fischer Verlag Jena 135-141 (1925)
109. ZEBROWSKI, E.J.,
BRUMMER, M.: Effect Alloxan-Diabetes on alpha amylase and sialic acid levels in the parotid and submandibular glands of rat.
Pharmacol. Ther. Dent. 3, 7-16 (1978)
110. ZILKER, T.: Vergleichende Anwendung von Gliquidon und Tolbutamid nach i.v. Gabe.
Münch. med. Wschr. 117, 1421-1422 (1975)
111. ZILKER, T.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Gliquidon.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1733-1741 (1975)
112. ZILKER, T.: Serumspiegel von Glurenorm[®] in Abhängigkeit von Dosishöhe und Dosisintervall.
Therapiew. 25, 4821-4833 (1975)
113. ZILKER, T.: Wirkung von Gliquidon und Glibenclamid nach oraler Anwendung.
Münch. med. Wschr. 117, 1423-1424 (1975)

114. ZWINGMANN, K.P.:

Karyometrische Untersuchungen an den
Follikel epithelzellen der Schilddrüse
erwachsener, männlicher Albinoratten
nach einmaliger i.p. Applikation von
Gliquidon.

Med. Diss. Münster 1978

VII. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. Eichner möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Arbeit danken.

Für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes danke ich dem Direktor des Anatomischen Institutes Münster Herrn Prof. Dr. med. H. Rollhäuser.

Für die technischen Untersuchungen bedanke ich mich bei Frau Bertram und Frau Huster.

VIII. Lebenslauf

Ich, Antoinette Cammann-Danielmeier, wurde am 12.09.1953 in Dorsten als erste und einzige Tochter des selbständigen Bäckermeisters Hubert Cammann und dessen Ehefrau Margret Cammann, geb. Ebbinghaus geboren.

1960 wurde ich eingeschult und besuchte ab 1964 die Realschule St. Ursula in Dorsten. 1969 wechselte ich zum Freiherr vom Stein Gymnasium in Recklinghausen und legte dort 1972 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1972/73 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. 1973 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1975 die Zahnärztliche Vorprüfung.

Im Sommer 1978 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Seit Juli 1980 bin ich mit dem Zahnarzt Dr. Werner Danielmeier verheiratet.

